

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3926287 A1**

⑤① Int. Cl. 5:
A61K 37/02
A 61 K 35/60

⑳ Aktenzeichen: P 39 26 287.1
㉒ Anmeldetag: 9. 8. 89
㉔ Offenlegungstag: 21. 2. 91

DE 3926287 A1

㉑ Anmelder:
Clasbrummel, Bernhard, 7800 Freiburg, DE

㉓ Vertreter:
Müller, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8031
Seefeld

㉒ Erfinder:
gleich Anmelder

⑤④ Medizinische Anwendung von omega-Conotoxin GVIA oder omega-Conotoxin GVIA-Analoga zur Sympathikolyse

Medizinische Verwendung von omega-Conotoxin GVIA oder einem omega-Conotoxin GVIA-Analogen zur Sympathikolyse in einem begrenzten Körperbereich. Anwendungsgebiete sind Krankheiten einer Extremität oder eines Körperorgans bzw. Körperorganteils, in deren Ätiopathogenese eine sympathische Dysregulation oder eine Minderperfusion oder eine Hypoxie angenommen wird.

DE 3926287 A1

Die Erfindung betrifft die medizinische Anwendung von omega-Conotoxin GVIA (omega-CT) oder omega-Conotoxin GVIA-Analoga (omega-CT-A) zur Sympathikolyse nach den obengenannten Ansprüchen.

Bisher wird omega-CT als "Werkzeug" in der Forschung benutzt. Grundidee der Erfindung ist die Anwendung von omega-CT oder eines omega-CT-A in einem begrenzten Körperbereich; so wird eine lokal-sympathikolytische Wirkung erreicht, eine systemisch-toxische Wirkung jedoch vermieden.

Die periphere intravenöse Sympathikolyse wird derzeit mit Guanethidin zur Therapie der sympathischen Reflexdystrophie (Blumberg, H.; 1988. Zur Entstehung und Therapie des Schmerzsyndroms bei der sympathischen Reflexdystrophie. *Der Schmerz*, 2, 125—143) und bei der Primären Fibromyalgie (Bengtsson, A. and Bengtsson, M.; 1988. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain*, 33, 161—167) durchgeführt. Guanethidin hemmt die sympathische Stimulation (Hauptwirkung), den Transport von Noradrenalin in die präsynaptischen Vesikel (Uptake-Block sowie Speicherentleerung) und entwickelt nach chronischer Gabe besonders für Noradrenalin eine Supersensitivität.

Vorstellung der neuen Substanz: Omega-CT, ein basisches, argininreiches Peptidgift der Meeresschnecke *Conus Geographus*, hemmt die Transmitterfreisetzung in verschiedenen Bereichen des neuronalen Systems. Verantwortlich für diesen Hemmprozeß ist wahrscheinlich eine Blockierung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen (voltage sensitive calcium channels, VSCCs), die am sensiblen Wurzelganglion (dorsal root ganglion, DRG) in T-, L- und N-Typen unterschieden werden können (Miller, R. J.; 1987. Multiple calcium channels and neuronal function. *Science*, 235, 46—52). Omega-CT zeigt am DRG eine Hemmung von L- und N-VSCCs. Organische Ca^{2+} -Agonisten und Antagonisten wie z. B. Dihydropyridine beeinflussen nur L-VSCCs.

Potentialmessungen an der neuromuskulären Endplatte des Froschmuskels wiesen eine omega-CT vermittelte Verminderung der Acetylcholinfreisetzung nach (Sano et al.; 1987. Effects of synthetic omega-conotoxin, a new type Ca^{2+} antagonist, on frog and mouse neuromuscular transmission. *Eur. J. Pharmacol.*, 141, 235—241). Am Mausdiaphragma konnte keine Wirkung von omega-CT gezeigt werden.

Zentral hemmt omega-CT im Hippocampus des Kaninchens die elektrisch evozierte Freisetzung von tritiummarkiertem Acetylcholin und Noradrenalin. $^{45}Ca^{2+}$ Fluxes in cerebralen Synaptosomenpräparaten der Ratte sind nach omega-CT Gabe reduziert sowie auch die Kalziumaufnahme in kultivierte Neurone des Hühner-cerebrums.

In postganglionär sympathischen Nerven sind L-VSCCs nur gering vertreten, da Dihydropyridine die Neurotransmitterfreisetzung nicht oder nur in hohen Konzentrationen ($\approx 100 \mu\text{mol/l}$) beeinflussen (Godfraind et al., 1986. Calcium channel antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol. Rev.*, 38, 321—416).

Eine Untersuchung unter Mitarbeit des Erfinders (Clasbrummel et al.; 1989. Inhibition of noradrenaline release by omega-conotoxin GVIA in the rat tail artery. *Br. J. Pharmacol.*, 96, 101—110) zeigte, daß omega-CT am System der sympathisch innervierten Rattenschwanzarterie die elektrisch evozierte Vasokonstriktion bzw. Noradrenalinfreisetzung hemmt. Verapamil beeinflusst am selben Organ die Noradrenalinfreiset-

zung nicht (Zsoter et al.; 1984. Effects of verapamil on $[^3H]$ noradrenaline release. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6, 1060—1066).

Anzunehmende Wirkungen/Wechselwirkungen von omega-CT sind:

- präsynaptische, sympathische N-Kalziumkanalblockade und folgende Freisetzungshemmung von Noradrenalin,
- voller Hemmeffekt nach 10 min; nach einer Stunde Toxinabwesenheit minimale Erholung; eigene orientierende Versuche zeigten nach 20 Stunden 50—75% Erholung,
- volle Hemmwirkung wird über 1,5 Log-Stufen erreicht (Vorteil: eine 30fache Verdünnung einer 10 nanomolaren Lösung bleibt ohne Effekt)
- Antagonisierbarkeit durch Kalzium
- Effekt ist durch Noradrenalin und Vasopressin antagonisierbar

Omega-CT ist hiernach für die Anwendung in der peripheren intravenösen Sympathikolyse wahrscheinlich spezifischer und wirkungsvoller als Guanethidin und hat eine bessere therapeutische Breite aufgrund der vollen Hemmwirkung nach 1,5 Log-Stufen Clasbrummel et al.; 1989. Inhibition of noradrenaline release by omega-conotoxin GVIA in the rat tail artery. *Br. J. Pharmacol.*, 96, 101—110).

Weitere Unterschiede:

- Wirkungsdauer Guanethidin: 2—3 Wochen; omega-CT: ca. 1 Tag
- Guanethidine ist eine etablierte Substanz; omega-CT ist möglicherweise allergen.

Die systemische Anwendung von Protamin (basisches, argininreiches Peptid aus dem Geschlechtsapparat des Seelachses), verschiedenster Peptid-Chemotherapeutika sowie die lokale Gabe von Botulinustoxin beim Meige-Syndrom, Spasmus facialis (Poeck, K.; 1987. *Neurologie*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo, 7. Auflage, 326, 380) und Torticollis spasticus läßt eine Verwendung von omega-CT aus immunologischer und toxikologischer Sicht für möglich erscheinen.

Botulinustoxin ist ein hochpotentes Peptidgift (MG 140 000—150 000) des Bakteriums *Clostridium botulinum* und hemmt die ACh-Freisetzung an der motorischen Endplatte.

Beispiel für die periphere intravenöse Sympathikolyse (PIVS):

Analog der peripheren Sympathikolyse mit Guanethidin oder analog der peripheren intravenösen Lokalanästhesie (Larsen, R.; 1987. *Anästhesie*. Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 2. Auflage, 355—357) sollen 0,05 mg (0,01 bis 0,4 mg) omega-CT oder ein omega-CT-A, gelöst in NaCl-Lsg. 0,9%, gegeben werden.

Optimal ist die Kombination mit Na-EDTA (10 bis 400 mg). Die Kalziumkonzentration soll so temporär in der Extremität auf 1 bis 2 mmol/l erniedrigt werden, woraus eine verbesserte Peptidbindung resultiert.

Eine weitere Kombination mit einem Lokalanästhetikum (Lidocain 2%, 3 bis 15 ml) zur temporären Schmerztherapie und zum Ausgleich einer Membrandestabilisierung aufgrund verminderter Kalziumkonzentration ist gut denkbar.

Andere Anwendungsbereiche und Anwendungstech-

niken für omega-CT oder eines omega-CT-A gehen aus den obengenannten Ansprüchen hervor.

Patentansprüche

1. Medizinische Verwendung von omega-Conotoxin GVIA (omega-CT) oder einem omega-Conotoxin GVIA-Analogen (omega-CT-A) zur Sympathikolyse. 5
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Sympathikolyse um eine periphere intravenöse Sympathikolyse (PIVS) handelt. 10
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei der Sympathikolyse um eine periphere intraarterielle Sympathikolyse (PI-AS) handelt. 15
4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß omega-CT oder ein omega-CT-A in Kombination mit dem Natriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure (Na-EDTA) gegeben wird. 20
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß omega-CT oder ein omega-CT-A in Kombination mit einem Lokalanästhetikum gegeben wird. 25
6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß omega-CT oder ein omega-CT-A in Kombination mit EDTA und einem Lokalanästhetikum gegeben wird. 30
7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Lokalanästhetikum Lidocain ist.
8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sympathikolyse zur Therapie der sympathischen Reflexdystrophie (SRD) eingesetzt wird. 35
9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sympathikolyse zur Therapie des primären oder sekundären Raynaud-Syndroms eingesetzt wird. 40
10. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sympathikolyse zur Therapie der primären Fibromyalgie (engl.: primary fibromyalgia) eingesetzt wird. 45
11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sympathikolyse zur Therapie der arteriellen Verschußkrankheit in den Stadien III/IV nach FONTAINE eingesetzt wird. 50
12. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sympathikolyse zur Durchblutungssteigerung nach Hand-, Fußchirurgie oder nach Hauttransplantationen eingesetzt wird. 55
13. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sympathikolyse zur diagnostischen Sympathikolyse eingesetzt wird.
14. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß omega-CT oder ein omega-CT-A intraarteriell vor einem zu behandelnden Gefäßabschnitt injiziert, beziehungsweise kontrolliert infundiert wird. 60
15. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß der zu behandelnde Gefäßabschnitt distal des Abgangs der Arteria renalis liegt. 65
16. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1

und 14, dadurch gekennzeichnet, daß der zu behandelnde Gefäßabschnitt distal des Abgangs einer Arteria coronaria liegt.

17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß der zu behandelnde Gefäßabschnitt distal des Abgangs einer Arteria mesenterica liegt.

18. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß der zu behandelnde Gefäßabschnitt distal des Abgangs einer Cerebralarterie liegt.

19. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß der zu behandelnde Gefäßabschnitt distal des Abgangs der Arteria brachialis oder femoralis liegt.

20. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß omega-CT oder ein omega-CT-A in Kombination mit einem Thrombolytikum gegeben wird.

— Leerseite —